FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939 N° ____

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Georges LEBIEDINSKI

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 20 Janvier 1912 à Kiev (Russie)

Contribution à l'étude de la Sulfamidothérapie

Président : M. H. BÉNARD, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939 N° ____

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Georges LEBIEDINSKI

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 20 Janvier 1912 à Kiev (Russie)

Contribution à l'étude de la Sulfamidothérapie

Président : M. H. BÉNARD, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1939

Le Doyen..... TIFFENEAU.

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
»	FIESSINGER.
»	LOEPER.
»	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Laignel-Lavastine.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
»	GOSSET.
»	GRÉGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
»	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirugicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	SANNIÉ.
»	VERNE.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II. — Agrégés en Exercice

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgic.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE	Urologie.
DELARUE	Anat. pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgic.
FUNCK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
Mlle Gauthier-Villars	Anat. pathologique.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.	
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgic.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgic.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgic.
SICARD	Pathologie chirurgic.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgic.

III. — Agrégés rappelés a l'Exercice

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgic.

MM.	
LARDENNOIS	Pathologie chirurgic.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe

A TITRE PERMANENT

MM.	
ALAJOUANINE	Clinique Médicale.
BRULÉ	Clinique Médicale.
CATHALA	Clinique Médicale.
CHABROL	Clinique Médicale.
CHEVALLIER	Clinique Médicale.
DONZELOT	Clinique Médicale.
DUVOIR	Clinique Médicale.
GASTINEL	Clinique Médicale.
HUGUENIN	Clinique Médicale.
LAROCHE (Guy)	Clinique Médicale.
LIÄN	Clinique Médicale.
MOREAU	Clinique Médicale.
PIÉDELIÈVRE	Clinique Médicale.
SÉZARY	Clinique Médicale.

MM.	
BASSET	Clinique Chirurgicale.
BROCQ	Clinique Chirurgicale.
CADENAT	Clinique Chirurgicale.
GATELLIER	Clinique Chirurgicale.
de Gaudart d'Allaines	Clinique Chirurgicale.
LEVEUF	Clinique Chirurgicale.
MOULONGUET	Clinique Chirurgicale.
MOURE	Clinique Chirurgicale.
QUENU	Clinique Chirurgicale.
ECALLE	Clinique Obstétricale.
METZGER	Clinique Obstétricale.
PORTES	Clinique Obstétricale.
VIGNES	Clinique Obstétricale.

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR H. BÉNARD

Professeur de Pathologie expérimentale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu

Qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. le Professeur H. HARTMANN

Dont je n'oublierai ni l'enseignement, ni la bienveillance.

M. le Professeur SERGENT

Externat

M. le Docteur TRÉMOLIÈRES

En témoignage de très respectueuse reconnaissance pour les enseignements qu'il m'a donnés et pour sa grande bienveillance.

M. le Docteur TOUPET
M. le Professeur Agrégé HEITZ-BOYER
M. le Professeur LÉVY-SOLAL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555828_0043

INTRODUCTION

Après les découvertes de Pasteur, lorsque la réalité du microbe et des maladies bactériennes fut admise, on pouvait espérer, grâce aux sérums et aux vaccins, détruire ces infiniment petits et neutraliser leurs effets morbides. Malgré les efforts tenaces un nombre important de microbes s'est révélé totalement réfractaire aux méthodes biologiques.

Les chimistes apportèrent leur concours à la lutte anti-microbienne. Des succès retentissants furent obtenus dans ce domaine et, nous citerons pour mémoire, la quinine et les arsénicaux du type 606.

Cependant contrairement aux brillants résultats obtenus dans les maladies à protozoaires, les essais de la thérapeutique chimique des affections bactériennes avaient paru infructueux jusqu'à ces derners temps. De nombreux auteurs en avaient même conclu à une distinction formelle entre les deux classes de microorganismes.

Il est vrai que les premiers essais de chimiothérapie anti-bactérienne avaient été basés sur une erreur : on pensait que le produit chimique pour être actif in vivo devait être actif in vitro — conception erronée car certains produits parfaitement inactifs in vitro sont actifs in vivo.

La découverte des dérivés organiques soufrés, inexactement englobés sous le nom générique de « sulfamidés » a marqué une étape capitale dans la chimiothérapie anti-bactérienne.

Adoptés en clinique, ces corps se sont montrés rapidement d'une activité thérapeutique remarquable. Rarement un médicament nouveau a pu soulever un tel enthousiasme. Le nombre de travaux sur les sulfamidés est déjà considérable : plus de 3.000 travaux ont été publiés en 4 ans.

« Les progrès en thérapeutique sont attachés aux progrès techniques ». Les sulfamidés n'ont pas fait une apparition soudaine, mais sont le résultat des travaux de chimie, puis de pathologie expérimentale qui s'étendent sur une période de 30 ans. Les cinq dernières années seulement ont vu se développer rapidement les applications cliniques.

Il nous a paru intéressant de retracer à l'heure actuelle les étapes successives qui ont donné naissance à la sulfamidothérapie et de montrer les conclusions récentes des expérimentateurs ainsi que les hypothèses soulevées.

HISTORIQUE

En 1908 P. Gelmo qui travaillait dans l'industrie des matières colorantes, en étudiant les composés azoïques, mentionna le premier le para-amino-benzène-sulfamide. Mais ses expériences étaient bien loin de la pathologie expérimentale et de la clinique.

En 1909, Hoerlein, Dressel et Kothe préparèrent les premiers colorants azoïques contenant le groupement sulfamide.

Deux ans plus tard, Sisley et Porcher ont montré que la chrysoïdine diaminoazobenzol, est dissociée dans l'intestin sous l'effet de la flore microbienne avec rupture au niveau de la double lésion.

En 1913, Eisenberg découvre le pouvoir bactéricide de certains colorants azoïques in vitro et suggère la possibilité d'employer la chrysoïdine en thérapeutique. Ce médicament fut effectivement utilisé dans le traitement des trypanosomiases.

Jacobs et Heidelberger ont réussi en 1917 la synthèse du méta-amino-benzène sulfamide, du méta-acétyl-amino-benzène-sulfamide et du para-chloro-acétyl-amino-benzène-sulfamide. Ensuite, ils se sont attachés à l'étude des colorants azoïques dérivés d'hydrocupreine et d'hydrocupréidine.

Ils rapportèrent que ces substances avaient un

grand pouvoir bactéricide in vitro et que cette propriété allait être l'objet d'un rapport de leur collègue, le Dr. Martha Wollstein. Malheureusement ce rapport n'a jamais paru et l'application clinique de la découverte fut ainsi retardée presque de 15 ans.

En 1932, Mietzsch et Klarer ont annoncé la synthèse d'un colorant azoïque industriel dont ils prirent le brevet. Ce colorant fut désigné sous le nom de prontosil, prontosil rubrum, prontosil flavum ou sulfamido-chrysoïdine. C'est un 4 sulfamido, 2-4 diamino-azo-benzène, une poudre cristalline rouge, dont la solubilité dans l'eau froide est de 0,25%, donnant une solution jaune orange. Son point de fusion est de 247 à 251 degrés C.

La même année, Domagk, directeur de laboratoire de pathologie expérimentale à Elberfeld, travaillant en collaboration avec Mietsch et Klarer, découvre l'efficacité de certains colorants azoïques dans la septicémie streptococcique des souris. Les deux chimistes préparent ensuite un nouveau produit en ajoutant au précédent l'anneau azonaphtalène avec le groupement sulfamide. Ils ont pris le brevet de ce produit sous le nom de Streptozon, prontosil 2, prontosil soluble ou D 5214. La solubilité de ce corps est de 4 %. Le liquide obtenu est rouge.

Domagk a sans doute suggéré les possibilités thérapeutiques qu'on pouvait espérer des composés azoïques contenant le radical sulfamide en position para. Ses collaborateurs en firent bientôt une appli-

cation clinique, d'abord dans les cas de très mauvais pronostic.

Pour la première fois en 1933, Foerster donna du Streptozon a un enfant atteint de périfolliculite avec septicémie staphylococcique. L'enfant a survécu et a été guéri.

L'année suivante Grütz, d'Elberfeld utilisa le Streptozon qu'il nommait le « D. 5214 expérimental », dans un cas d'érythème polymorphe exsudatif et a guéri les lésions.

Il disait encore avoir employé ce produit dans les infections streptococcique des souris et que le rapport des résultats observés allait paraître plus tard. Grütz se servit aussi du Streptozon dans un cas d'érythème polymorphe de type bulleux mais cette fois-ci les résultats n'étaient pas satisfaisants.

En 1935, paraît le premier rapport de Domagk sur les résultats obtenus avec le prontosil dans les infections expérimentales à streptocoque hémolytique chez l'animal. A la suite de cette publication commencèrent à paraître des rapports sur l'effet clinique du prontosil dans les infections à streptocoque hémolytique : érysipèle, fièvre puerpérale, méningite, (Kles et Römer, Schruss, Gontenberg, Schranz, Roth, Scherber) et sur les infections à pneumocoque et staphylocoque (Recknagel).

La même année, Girard en France, d'après le brevet de Mietzsch et Klarer, fait la synthèse de la sulfamido-chrysoïdine (Rubiazol 1 ou prontosil français) identique au prontosil allemand.

Levaditi et Vaisman de l'Institut Pasteur de Paris, en utilisant ce Rubiazol, confirmèrent les résultats de Domagk sur le pouvoir bactéricide du produit. Ils conclurent après avoir comparé l'activité des divers produits, que le prontosil soluble n'avait qu'un faible pouvoir curatif, tandis qu'un autre corps préparé par Girard sous le nom de Rubiazol IV était ausi efficace que le prontosil.

M. et Mme Tréfouël, Nitti et Bovet, travaillant sous la direction du professeur Fourneau, ont entrepris une étude systématique de composés azoïques de formule voisine de celle de la sulfamido-chrysoïdine. Ils ont remarqué que les substances possédant l'activité anti-streptococcique renfermaient toutes à côté de noyaux substitués variés, un fragment identique. Ils soupçonnèrent que ce fragment indispensable qui, réduit, constitue le para-amino-benzène sulfamide était en réalité la source du pouvoir bactéricide des divers produits essayés. Ils firent la synthèse du para-amino-benzène-sulfamide qui est une poudre cristalline blanche dont la solubilité est de 0.8 % dans l'eau froide. Il fut d'abord connu sous le nom de 1162 f.

En 1936 en même temps que paraissent les premiers rapports cliniques français, puis anglais, sur le nouveau médicament, des nouveaux corps sont isolés. Dans le laboratoire du Professeur Fourneau on prépare le para-acétyl-amino-benzène sulfamide, Goissedet et ses collaborateurs font la synthèse du para-benzyl-amino-benzène-sulfamide.

Gley et Girard tendent à détruire l'hypothèse des Tréfouël, Nitti et Bovet en montrant que la sulfamido-chrysoïdine est rompue non pas dans les tissus mais dans l'intestin. Enfin la même année Colebroo , Buttle et O'Mcara et plus tard Fuller montrent que le prontosil et le prontosil soluble peuvent être réduit in vitro avec formation de sulfamide.

En 1937 Long et Bliss présentent les premiers rapports américains sur l'effet du sulfamide et apportent la preuve que ce corps est formé in vitro et qu'il est bactériostatique.

Depuis les trois dernières années dans tous les pays, chimistes, expérimentateurs et cliniciens se sont attachés à l'étude des « sulfamidés ». Dès 1937 on s'est attaché à l'étude des effets toxiques des nouveaux médicaments. Quant à la posologie et aux applications cliniques, leur étude prend de jour en jour plus d'importance.

CLASSIFICATION DES « SULFAMIDÉS »

Le nombre de produits englobés sous le nom générique de « sulfamidés » et qu'on devrait appeler plus justement produits organiques soufrés, augmente tous les jours par les découvertes nouvelles.

On peut classer ces produits en trois séries :

La *première* comprend tous les produits ayant une fonction azoïque N = N donnant une coloration rouge, et une fonction sulfamide SO_2NH_2. Ce sont la sulfamido-chrysoïdine, enregistrée en France sous le nom de Rubiazol ancien. Le Rubiazol soluble est un sulfamido-naphtalène disulfonique. Dans ce même groupe se rangent le nouveau Rubiazol qui est une carboxy-sulfamido-chrysoïdine .

La *deuxième* série comprend des corps sulfamidés mais non azoïques ; ils sont blancs et dérivent tous de l'aniline. Le plus important est le para-amino-benzène-sulfamide ou sulfanilamide. Il est connu en France sous de nombreux noms, entre autres, 1162 F. Septoplix, Néococcyl, Prontosil blanc, Astreptine.

Continuant l'étude systématique de ces corps blancs, Goissedet et ses collaborateurs ont préparé, comme nous l'avons indiqué, une benzyl-amino-

benzène-sulfamide : C'est la Septazine et la Soluseptazine.

Le DB90 des auteurs allemands ou Ulirone est un disulfamide.

Le 693 ou Dagénan est une amino-benzène-sulfamido-pyridine, introduite en thérapeutique en Angleterre en 1937.

Si nous n'avions connu que ces deux séries de composés il eut été logique de parler dans la chimiothérapie anti-bactérienne de composés sulfamidés, certains étant azoïques comme le Rubiazol, d'autres non azoïques comme le 1162 F. Il eut été possible dans ce cas de considérer la fonction sulfamidée comme le support principal ou même exclusif de l'activité anti-bactérienne. La découverte d'une série de corps ne possédant plus ce radical sulfamidé et cependant très actifs, peut-être même plus actifs, que les produits précédemment connus, conduit rationnellement à ne plus parler de produits sulfamidés mais bien de produits organiques soufrés.

La *troisième* série comprendra donc des corps fortement soufrés et non sulfamidés qui furent étudiés à la fois par Fourneau et ses élèves en France et par Buttle en Angleterre. Ils appartiennent au groupe des di-benzène-sulfures, des di-benzène-disulfures et des di-benzène-sulfoxydes. En France, le di-benzène-sulfone acétylé s'appelle le 1199 F. ou Rodilone.

L'ACTIVITÉ EXPÉRIMENTALE ET MODE D'ACTION DES « SULFAMIDÉS »

Tous les travaux de laboratoire font ressortir l'activité *anti-streptococcique* des trois séries.

Cependant seuls les sulfamidés blancs sont actifs in-vitro, c'est-à-dire capables de détruire les streptocoques cultivés en bouillon au sang. Pour l'école de l'Institut Pasteur de Paris, l'action bactériostatique s'explique par la teneur absolue en sulfanilamide dans le sang et le liquide céphalo-rachidien des malades ou animaux traités. La sulfamido-chrysoïdine n'est active qu'in vivo et ne possède pas d'effet bactériostatique. Enfin les corps du troisième groupe sont nettement bactéricides in vivo et in vitro et doués d'un pouvoir bactériostatique.

Si les azoïques ne sont pas *anti-pneumococciques*, les produits du deuxième groupe, genre 1162 F., le sont nettement. L'Urilone est plus actif que le 1162 F. Le Dagénan ou para-sulfamido-benzène pyridine est expérimentalement de moitié plus actif que le 1162 F.

Mais l'action la plus intense est sans conteste due au 1399 F., corps fortement soufré de la troisième série. Sur l'animal ce corps qui ne libère pas

la moindre trace de para-amino-benzène-sulfamide, est extrèmement actif et absolument atoxique.

Les corps de la deuxième série, et eux seuls jusqu'à présent, se comportent d'une façon efficace et régulière dans les infections expérimentales dues aux *méningocoques*. Qu'il s'agisse du 1162 F. de l'Ulirone ou du Dagénan, ces corps sont actifs, mais surtout les deux premiers.

On a obtenu des résultats remarquables avec le 1162 F, l'Ulirone, le Danégan et le Rodilone dans les *gonococcies* expérimentales, d'ailleurs difficiles à obtenir chez l'animal.

Dans les *staphylococcies* sévères de la souris, le 1162 F. est légèrement actif, tandis que le Dagénan et l'Ulirone se montrent actifs d'une façon régulière.

Enfin dans les infections à *anaérobies* les corps les plus actifs sont certainement le 1162 F. et l'Ulirone.

Des nombreux auteurs ont essayé de résoudre le problème de la toxicité des sulfamidés sur le terrain expérimental. En fait il y a discordance fréquente entre la toxicité expérimentale et la toxicité chez l'homme.

A titre provisoire on peut exprimer d'après Férond comme suit la toxicité expérimentale des principaux produits utilisés :

Très toxiques : la sulfamido-chrysoïdine.

Toxiques : 1162 F, Ulirone.

Moyennement toxiques : Septazine.

Peu toxiques : Dagénan et les sulfones.

Ainsi les produits les plus polyvalents (1162 F. et Ulirone) sont aussi les plus toxiques, exception faite pour le sulfamido-chrysoïdine.

La question du *mécanisme d'action* des « sulfamidés » est encore en pleine étude et a suscité des hypothèses nombreuses.

La première et probablement la plus importante contribution à l'étude du mécanisme d'action des composés organiques soufrés a été apportée par les travaux poursuivis dans le laboratoire du professeur Fourneau, par M. et Mme Tréfouël, Nitti et Bovet, qui ont montré que la fonction sulfamidée était la partie active.

Ils indiquaient que le prontosil mélangé dans une éprouvette avec un réducteur genre hyposulfite ou cystéïne mettait en liberté de la sulfamide et du triaminobenzène. Or, chez les animaux et les malades traités par la sulfamido-chrysoïdine on retrouve dans l'urine, d'après eux, et de la sulfamide et du triaminobenzène.

Tandis que Domagk constatait l'inactivité de la sulmido-chrysoïdine in vitro, alors qu'elle était si active in vivo, en France, Gley et Girard, Levaditi et Veismann puis Burges décrivaient une action in vitro des colorants azoïques. Ces auteurs, tout comme

Domagk, attiraient l'attention sur le rôle fondamental joué par les leucocytes au cours du traitement des infections expérimentales par les sulfamidés. Pour cette école les conclusions suivantes sont valables :

— sous l'influence de ces médicaments les streptocoques et les pneumocoques ne peuvent plus s'encapsuler et sont donc plus facilement la proie des phagocytes.

— ces mêmes corps sont capables de neutraliser les toxines du streptocoque (le leucocidine et l'hémolysine).

— Certains d'entre eux sont même encore plus actifs et sont capables de neutraliser les endotoxines (gonocoques, méningocoques). Ils réalisent donc pour la première fois, au même titre que les sérums, une action anti-toxique complète.

On est ainsi ramené au problème général, non encore résolu de l'action des arsénieux et des bismuthés sur le tréponème de la syphilis. La présence de cellules et de médicaments s'avère indispensable.

Les expériences de Levaditi ont été nettes surtout avec les sulfones, — corps ne pouvant libérer dans les humeurs la moindre trace de sulfamide. Il est donc bien évident que la sulfanilamide n'est pas, ou en tout cas, n'est pas le seul principe vraiment actif.

En thérapeutique anti-infectieuse il ne faudra plus parler de sulfamidés blancs ou rouges, mais bien de composés organiques du soufre. Ce terme

générique est seul capable de nous donner une vue d'ensemble et ne préjuge pas du mécanisme d'action.

Quoiqu'il en soit, de nombreux résultats thérapeutiques réconfortants ont été obtenus avec ces corps.

Les indications majeures, déjà classiques peut-on écrire à l'heure actuelle, sont : l'érysipèle, la méningite cérébro-spinale, les méningites purulentes à streptocoques, la blennorragie.

On les a également utilisés avec succès dans les septicémies streptococciques, les suppurations streptococciques, les infections puerpérales localisées, les pneumococcies et les méningococcies, la colibacillose urinaire.

On peut les prescrire encore, quoique avec des résultats moins nets et moins unanimement signalés dans la fièvre ondulente, les complications infectieuses de la grippe, les suppurations pulmonaires et puerpérales, la maladie de Nicolas-Favre, le chancre mou, les otites, les furoncles, les anthrax, les angines, la fièvre typhoïde.

Un avenir prochain permettra de dire pour chacune des infections ci-dessus énumérées l'espoir qu'il faudra mettre dans les sulfamidés. La période d'engouement passée, les essais terminés, les indications se préciseront et elles paraissent dès maintenant devoir être assez nombreuses et les résultats thérapeutiques pourront être codifiés.

CONCLUSIONS

1) Contrairement aux brillants résultats obtenus dans les maladies à protozoaires, les essais de la thérapeutique chimique des infections bactériennes avaient paru infructueux jusqu'à ces derniers temps.

La découverte des dérivés organiques soufrés, englobés sous le nom générique de « sulfamidés » a marqué une étape capitale dans la chimiothérapie anti-bactérienne.

2) Les sulfamidés n'ont pas fait une apparition soudaine, mais sont le résultat des travaux de chimie, puis de pathologie expérimentale qui s'étendent sur une période de trente ans.

Gelmo, en 1908, a le premier mentionné le para-amino-benzène sulfamide. A Domagk appartient le mérite de la découverte du prontosil et du septozon comme agent chimiothérapique des infections bactériennes.

Les élèves du Professeur Fourneau ont fait la synthèse du para-amino-benzène et ont montré son pouvoir bactéricide. Les auteurs anglais et américains ont confirmé les découvertes des auteurs français et ont montré que le para-amino-benzène sulfamide était un produit de réduction de prontosil et de streptozon.

3) La découverte récente d'une série de corps ne possédant plus le radical sulfamidé et cependant très actifs, conduit rationnellement à ne plus parler de produits sulfamidés mais bien de produits organiques soufrés.

4) De nombreux auteurs ont essayé de résoudre le problème de l'activité et de la toxicité des corps organiques soufrés sur le terrain expérimental. Les produits les plus polyvalents (1162 F. et Ulirone) sont aussi les plus toxiques, exception faite pour la sulfamido-chrysoïdine.

5) Le mécanisme d'action des corps organiques soufrés est encore en étude et a suscité des hypothèses nombreuses. Ces corps chimiques n'ont certainement pas une action bactéricide directe ; ils agissent vraisemblablement en modifiant les réactions défensives de l'organisme.

Quoiqu'il en soit ces corps ont donné de brillants résultats thérapeutiques.

Vu : *Le Doyen*,
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président*,
BÉNARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Ch. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

Adair, Heeselin et Hac. — Etude expérimentale de la sulfanilamide. (The J. of the Amer. Assoc. 27.8.38, p. 766).

P. E. Adolph. — Etudes sur le mécanisme d'action de la sulfanilamide. (Arch. of Oto-la Mai 38, N° 5 in Ann. d'oto-laryngol. N° 5, Mai 1939, p. 535).

Adler et Markoff. — Thérapie par les sulfamides. (Schw. med. Wchnschr. 14 mai 1938, p. 560).

H. P. Bajot. — Méthode pour la détermination du sulfanilamide dans le sang et l'urine. (Gaz. de la Santé Publ. avril 1938, p. 73).

Bannik, Brown et Forster. — Activité thérapeutique et toxicité de la sulfanilamide de divers composés ; nouvelles observations cliniques. (The J. of the Amer. Med. Assoc. 27.8.38, p. 770).

Barbellion. — Avantages et inconvénients des sulfamides. (38e Congrès de l'Assoc. Franç. d'Urologie, Paris, 17-22 oct. 1938. in J. d'Urologie, février 1938, N° 2, p. 164).

Paul Baufle. — La thérapeutique par les sulfamides. (La Revue Méd. de Franche-Comté. N° 4, avril 1938).

— La thérapeutique anti-infectieuse par les sulfamides. (Journal des Praticiens, 15 avril 1939, N° 15, p. 719).

R. Benda et M. Palazzoli. — Précisions sur les doses thérapeutiques de l'un des nouveaux dérivés organiques du soufre. (Bull. et Mém. Soc. Méd. d. Hôp. Paris, N° 28, 8 novembre 1937, p. 1273).

Mlle Billot. — A propos de la chimiothérapie par les sulfamides. (Toulouse Méd. 1er avril 1939, N° 7, p. 190).

G. A. H. Buttle, W. H. Gray, D. Stephenson. — Protection of mice against streptococcal and other infections by p-amino-benzene-sulfonamide (sulfanilamide). Lancet, 1 : 1286-1290, 6 juin 1936).

E. Chabrol, J. Cottet, J. Sallet. — Recherches sur la répartition viscérale des produits sulfamidés. (Sté de Biol. Séance du 3 juin 1939, in Compt. Rend. d. Sé. de la Sté de Biol. 1939, N° 17, p. 489).

Henri Charbonneau. — Les dérivés sulfamidés dans les maladies infectieuses. (L'union méd. du Canada, N° 5, Mai 1938).

Samuel Cholodenko. — Etat actuel de la chimiothérapie antibactérienne par certains composés benzéiques soufrés. (Thèse de Paris, 1938).

Cokkinis. — Chimiothérapie par sulfonamide dans les infections chirurgicales (The British Med. Journal 29 oct. 1938, p. 901).

Collombel. — Action bactério-statique expérimentale de quelques dérivés sulfamidés non azoïques sur le staphylocoque et le streptocoque. (Thèse de Lyon, Juillet 1939).

M. Cousin. — A propos d'un nouveau sulfamide : la novamide. (Rev. Méd. Franç. d'Extrême-Orient, N° 10, Déc. 1938, p. 1145).

E. Cousin. — Quelques réactions communes et différentielles des médicaments de la série de la sulfamide. (Ann. de Méd. et de Pharm. Colon. Janv-Févr. Mars, 1939, N° 1, p. 225).

— Recherche rapide des dérivés, sulfamidés dans l'urine. (Rev. Méd. Franç. Extrême-Orient. N° 1, p. 48, janv. 1939, t. XXIV).

— Recherche rapide des dérivés sulfamidés dans l'urine. (Ann. de Méd. et Pharm. Colon. N° 2, p. 292. avril-mai-juin, 1939).

R. Deletang. — Evolution de la chimiothérapie antibactérienne. Nouvelles acquisitions, la sulfamide et ses dérivés. (Pharmacie et Laboratoire, N° 10, oct. 1938, p. 332).

— Evolution de la chimiothérapie antibactérienne. Nouvelles acquisitions : La sulfamide et ses dérivés. (Pharmacie et Laboratoire. N° 8, août 1938, p. 269).

— Evolution de la chimiothérapie antibactérienne. Nouvelles acquisitions : La sulfamide et ses dérivés. (Pharmacie et Labor. N° 9, Sept. 1938).

J. Desfour. — Sulfamides : généralités. (Les Fiches de Pratique Médical. Avril 1939).

Domagk. — Contribution à la chimiothérapie des infections bactériennes. (Deutsch. med. Wochnschr., N° 7, 1935, p. 250).

P. Durel. — Posologie des sulfamidés. L'Europe des sulfamidés. (L'Europe Méd. 25 mai 1939, N° 13, p. 32).

A. Duthoit. — Les produits sulfamidés en thérapeutique antibactérienne. (L'Echo Méd. du Nord. t. 9, N° 1, 15.1.38, p. 17).

René Fabre. — La chimiothérapie bactérienne par les dérivés organiques soufrés. (La Pharmacie Française, N° 1, pp. 11-25, janvier 1939).

— La chimiothérapie bactérienne par les dérivés organiques soufrés. (La Pharmacie Française, Février 1939, N° 2, p. 76).

W. K. Fitch. — Nomenclature and dosage of new antistreptococcal preparations. (Practitoner 139 : 680-688, Déc. 1937).

E. Fourneau. — Introduction à la chimiothérapie antibactérienne par les dérivés organiques du soufre. (Ann. Med. Chir. 3 : 59-60 Mars 1938).

F. P. Foster. — Excrétion of sulfanilamide in breast milk : report of case. (Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, 8 March. 1939, N° 10, p. 153).

M. Gelat. — Les sulfamides en médecine journalière. (La Pratique Médicale N° 7, juillet 1938, p. 11).

Hawking. — Propriétés pharmacologiques de la sulfanilamide. (The Lancet, 30 oct. 1937, p. 1019).

Kamrat. — Contribution à l'étude d'un dérivé soluble de la sulfamide para-aminophenyl-sulfamide méthylène sulfonate de soude en stomatologie. (Thèse de Paris. 24 juin 1939).

Jules Janet. — Les sulfamides. Leurs indications. Leurs dangers. (J. de Méd. et de Chir. Pratiques. Déc. 1938, t. CIX, p. 617).

— Note relative à la vente des dérivés sulfoconjugués adressée au conseil supérieur d'Hygiène. (Sté franç. d'Urologie Sce du 21.3.38 in Journal d'Urologie t. 45, N° 6 juin 1938, p. 540).

J. la Barre. — Etude pharmacodynamique des dérivés sulfamidés. (Les Scalpel, N° 31, 5 août 1939, N° 31, p. 973).

R. Le Loutre. — Réflexions sur les sulfamidés. (Maroc Médical, N° 199, pp. 21-22, janvier 1939).

Lockwood. — Observations sur le mode du sulfanilamide et ses applications aux infections chirurgicales. (Annals of Surgery, (Philadelphie) vol. 108, Nov. 1938, N° 5).

Lockwood, Coburn et Stokinger. — Etudes sur le mécanisme d'action de la sulfanilamide. (The Journ. of the Aemric. Assoc. 17.11.38, p. 2259).

T. E. Machella et G.M. Higgins. — Anemia induced in rats by the administration of sulfanilamide. (Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, 22 March 1939, N° 12, p. 183).

E. K. Marshall. — Pharmacologie des sulfamides. (p. 8 à 14). J. of Urol. vol. 41, N° 1, janvier 1939, in ; Journal of Urologie, t. 48, N° 2, Août 1939).

R. Martin et A. Delaunay. — La chimiothérapie des affections bactériennes par les nouveaux dérivés organiques du soufre. (Gazette Méd. de Nantes, Avril 1938).

F. Mercier, J. Delphaut et J. Casanova. — Action pharmacodynamique de quelques sulfamides administrés par voie rachidienne. (Sté de Biol. de Marseille, Sce. 14.2.39, in : C. R. Hebd. de la Sté de Biol. et de ses filiales, 1939, N° 12, t. CXXX, p. 1290).

R. Mellon R. D. — Mécanisme d'action des composés sulfamidés. (L'Europe Méd. 25 mai 1939, N° 13, p. 21).

H. Mollard. — Nouveautés thérapeutiques. Les sulfamides. (Journ. de Méd. et de Chir. pratiques, t. CVIII, 25 Déc. 1937, p. 657).

H. Morren, R. Denayer, S. Levis. — Notes sur quelques nouveaux dérivés de la Sulfanilamide. (Revue de Thérapeutique Meurice, 15 janv. 1939, p. 176).

H. Mollard, M. Duret. — Les nouveaux dérivés organiques du soufre dans les infections respiratoires (Paris médical, 12 Novembre 1938).

M. L. R. Montel. — Traitement de la dishydrose et de l'eczéma dishydrosique de Brocq (Hong kong foot Athletie foot) par les dérivés sulfamidés intus et extra. (Rev. Méd. Fr. Extrême-Orient, p. 443, t. 17, N° 4, avril 1938).

A. Mouneyrat. — Les sulfamides pures sont exemptes de danger. (La Prophylaxie Antivénérienne, mai 1939, N° 5, p. 349).

Mlle J. Moneyrat et M. R. Schmid. — Etude expérimentale de quelques dérivés sulfamidiques nouveaux et de leur application dans le traitement des affections broncho-pulmonaires. (Bullt Sté de thérap. 1937, N° 7, p. 152).

J. Nicolaidis. — Les sulfamides, leur action sur le sang. (Thèse de Paris, 1938).

Osgood et Brownlee. — Etude sur le mécanisme d'action de la sulfanilamide. (The J. of the Amer. Med. Assoc. 29 janvier 1938, p. 34).

M. Palazzoli, R. Benda, E. Orinstein. — Les sulfamidés. (Le Document Méd. p. 16 Févr. 1939).

H. Passedouet et A. Vaisman. — Propriétés chimiothérapiques des produits de copulation entre les acides aminés et les protéines d'une part, certains dérivés benzéniques sulfurés d'autre part. (Ste de Biol. Sce du 14.1.39 C.R. Sé. de Biol. et de ses filiales, t. CXXX, N° 2, 1939, p. 130).

Jean Pascal. — De l'action des composés sulfamidés dans la thérapeutique anti-infectieuse en général et en particulier dans les otites compliquées. (Thèse Montpellier, 1938-39).

L. Périn et A. Guéroult. — Sulfamido-résistance secondaire à l'ingestion répétée de dérivés sulfamidés à petites doses. (Sce du 11 mai 1939 in : Bull. de la Sté Franç. de Dermatol. et de Syphilogr. t. 46, N° 4, Avril 1939, p. 669-673).

Perrin, H. Long. — L'emploi clinique de la sulfanilamide et de la sulfapyridine. (L'Europe Méd. 25.V.39, N° 13, p. 13).

J. Péron. — Les azoïques et les sulfamides, interprétation biologique de leur mode d'action. (Schémas, avril 1939, N° 9, p. 26).

Pinto. — Elimination lactée chez l'homme de la sulfanilamide et de l'acétylsulfanilamide. (The J. of the Amer. Med. Assoc. 19 novembre 1938, p. 1914).

E. Renaud. — Sulfamides. (Gaz. Méd. de Nantes, Mars 1939, N° 3, p. L.42).

R. Richer et R. Bastlgar. — Les injections de sulfamide faites simultanément à des injections d'anatoxine staphylococcique ne semblent pas influencer chez le lapin le développement de l'antitoxine spécifique. (Sté de Biol. séance du 24 juin 1939, in Compte-Rendu Sté de Biol.

M. Riser et P. Valdignuié. — Sur le passage des dérivés sulfamidés dans les centres nerveux. Sté de Biol. sé. du 18.2.39, in Soc. de Biol. N° 7, t. 130, p. 619, 1939).

— Teneur des centres nerveux en dérivés sulfamidés après absorption prolongée. (Sté de Biol. sé. du 25 mars 1939 ; in C. R. Hebd. Sté de Biol. et ses filiales, 1939, N° 12, t. 80, p. 1173).

P. Rolland. — Chimiothérapie des produits sulfamidés. (Sté d'Odontologie de Paris, sé. I.IV.39, N° 18, page 464).

T. L. Schulte. — History of the development of sulfanilamide. (Proceedings of the staff meetings of the mayo clinic, janv. 26, 1938, N° 4).

J. Simon. — Sulfanilamide in therapy. (Omnia Med. 16 : 201-216, May-June, 1938).

Arthur de Smet. — Un nouvel antiseptique urinaire. (Sulfanilamide, Revue de thérap. « Meurice », N° 13, janv. 1938).

Stewart, Rourke et Allen. — Elimination de la sulfanilamide. (The J. of the Amer. Med. Assoc. 4.6.38, p. 1885).

Stewart et Rourke. — Acétylation du sulfanilamide. (Surg. vol. 5, N° 2, Février 1939).

R. Tiffeneau. — Sulfamidothérapie : posologie et conduite du traitement chez l'adulte. (Gaz. des Hôp. 29 avri 1939, N° 34, p. 581).

Traub. — De la valeur en clinique des composés sulfo-amidiques. (Caspis Lekarn Ceshych, 5 août 1938, p. 927).

J. Tréfouel. — De la chimiothérapie anti-protozoaire à la chimiothérapie anti-bactérienne (sulfanilamide). Bull. Inst. Pasteur, 36 : 385-410, 30 avril 1938).

F. Van Hamme. — Aperçu sur la chimiothérapie anti-bactérienne par les dérivés organiques soufrés. (Journal de Pharmacie de Belgique, août 1939, N° 32, p. 639).

Wood. — Anémie au cours du traitement par sulfanilamide. (The J. of the Amer. Med. Assoc. 19.11.38). p. 1976).

Wigton et Johnson. — Névrite périphérique consécutive à la sulfanilamide (relation de 4 cas). (The J. of the Americ. Med. Assoc. 19 octibre 1938, p. 1641).

R. Wybauw. — Les sulfamides, blancs ou colorés, quand et comment. (Soc. Médico-Chir. du Brabant, Séance du 20 : L. 2.38 in: Bruxelles Médical, N° 15, p. 497, 12.2.1939).

— Les abus en sulfamidothérapie. (J. des Prat. 22 mars, 1939, N° 11 bis, p. 183).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 9

HISTORIQUE 11

CLASSIFICATION DES « SULFAMIDÉS » 17

L'ACTIVITÉ EXPÉRIMENTALE ET MODE D'ACTION DES « SULFAMIDÉS » 19

CONCLUSIONS 25

BIBLIOGRAPHIE 27